

「線維化・血流障害を伴う晩期障害」を主因として生じる。臓器別に耐容線量はそれぞれ異なり、また小児においては成長・発達の障害など、成人

より多種多様な障害が生じうる。放射線障害を低減するために、陽子線や IMRT など、最新技術の応用が進んでいる。

6 Childhood Cancer Survivors (CCS) の内分泌晩期障害

長崎 啓祐

新潟大学医学部小児科学教室

Long – term Endocrine Sequelae of Childhood Cancer Survivors

Keisuke NAGASAKI

*Department of Pediatrics, Niigata University
School of Medicine*

要 旨

小児がん経験者 (Childhood Cancer Survivors: CCS) の晩期障害は、多彩な症状や所見を呈すが、もっとも多い障害は内分泌障害である。CCS の内分泌障害には放射線療法が影響していることが多いが、年次的に機能低下を来すことが知られており、定期的な内分泌検査が必要である。今後増加が予想される CCS の患者に対して、小児内分泌科医も血液腫瘍専門医と協力し、内分泌異常の早期発見、対処に取り組む必要性がある。本シンポジウムでは、成長障害と代謝異常症候群にテーマを絞り報告した。

キーワード：小児がん経験者、晩期障害、成長障害、メタボリック症候群

はじめに

小児がんに対する治療法の進歩により、小児がん患者の 70% 以上が治癒するようになってきた。米国では成人の 350 ~ 600 人に 1 人が小児がん経験者 (Childhood Cancer Survivors, CCS) であるといわれている。長期生存に伴い、さまざまな晩期障害の問題が注目されている。なかでも成長障害、性腺機能障害などの内分泌障害はもっとも多

い合併症である。本シンポジウムでは、成長障害と代謝異常症候群にテーマを絞り報告した。

CCS の内分泌障害の要因

晩期障害の要因は大きく 3 つに分けられる、1. 腫瘍の直接浸潤、腫瘍細胞の迷入 2. 間接的作用 (mass effect, 虚血等) 3. 全身・局所への放射線治療、化学療法の影響である。このなかで特に放

Reprint requests to: Keisuke NAGASAKI
Division of Pediatrics Department of Homeostatic
Regulation and Development
Niigata University Graduate School of Medicine
and Dental Sciences
1-757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座
小児科学分野 長崎 啓祐

放射線治療は、内分泌機能に大きな影響を与える。甲状腺に対しては Total body irradiation (TBI) > 7.5Gy または頭頸部 > 20Gy で甲状腺機能低下症や甲状腺結節（腫瘍）、まれに甲状腺機能亢進をきたしうる。視床下部-下垂体に対しては、> 18Gy で成長ホルモン（GH）分泌不全、思春期早発症を > 40Gy で汎下垂体機能低下症をきたしうる。性腺に対しては、卵巣は > 4 ~ 12Gy、精巣は > 1 ~ 6Gy で性腺機能低下症をきたしうる。その他筋肉、脂肪組織、骨なども放射線治療の影響を受けることが考えられるが、まだ不明な点が多い。一方化学療法の影響に関しては、アルキル化剤により性腺機能低下症を生じる。その他ステロイドの長期内服は、成長障害や代謝異常症などの原因となる。

CCS 晩期内分泌障害

晩期内分泌障害として、成長障害、性腺機能低下症、思春期早発症、肥満、代謝異常症、骨粗鬆症、甲状腺機能低下症、副腎皮質機能不全、尿崩症、心血管障害など、さまざまな障害が知られている。内分泌異常を疑う臨床的な症状としては、成長率低下、体重増加不良、肥満、持続する疲労感・食欲不振、多飲・多尿、重度の皮膚乾燥・便秘・もろい髪、思春期が早い、乳汁分泌、月経異常などである。

1. 成長障害について

晩期障害としての低身長の原因は、頭蓋内放射線照射（鞍上部腫瘍、白血病で行われる中枢神経浸潤予防、移植前処置として行われる TBI）、脊髄照射、抗がん剤の投与、移植後に長期に使用された副腎皮質ステロイド、精神的ストレス、栄養不足などさまざまなものが関連している。

a) 頭蓋内照射

頭蓋内照射により視床下部-下垂体系の障害をきたすが、放射線量により障害されるホルモンが異なっている。血液がんでの TBI (7 ~ 12Gy) では、GH 分泌不全は軽度のみでその他下垂体ホルモンは異常ない。18 ~ 24Gy では、GH 分泌不全

は 30 % 程度、LH/FSH に関しては思春期早発症をきたしうる。脳腫瘍等で行われる全脳 30 ~ 50Gy では GH 分泌不全は 50 ~ 100 %、LH/FSH は思春期早発症または稀に分泌低下、TSH 3 ~ 6 %、ACTH 3 % に分泌不全を認める。鼻咽癌での 50 ~ 70Gy では、GH 分泌不全は 100 %、その他 LH/FSH は 20 ~ 50 %、TSH 60 %、ACTH 27 ~ 35 % に分泌低下を認める。下垂体腫瘍での 30 ~ 50Gy では、GH 100 %、LH/FSH 60 %、TSH 30 %、ACTH 60 % に分泌低下を認めると報告されている¹⁾。またこれらの障害は、放射線治療後の経過とともに年余の単位で、頻度が増加し、GH、LH/FSH、ACTH、TSH の順に分泌不全が出現すると報告されている²⁾。しかし実際上は、これらの分泌不全はどの順番でも発症しうるし、検出感度の高い検査をすれば甲状腺機能低下症も GH 分泌不全と同程度であることが報告されている。一回の検査で正常であっても生涯正常とは限らないので、risk のある患児に対しては長期的な経過観察が必要である。身長への影響としては、1. GH 分泌不全による低身長、2. 思春期早発症に伴う早期骨成熟による低身長、3. TSH 分泌不全による中枢性甲状腺機能低下症による低身長が考えられる。脳腫瘍の治療や中枢神経浸潤の治療や予防で行われる比較的大量の照射量では、GH 含めた下垂体機能低下症はほぼ必発であるが、移植前処置で行われる TBI では GH 分泌不全の頻度は少ない。1,2 が合併する場合には、成長率の低下が mask され、一見順調に成長しているようにみえるが、骨年齢が進行し早期に成長が止まってしまうことがある。身長だけでなく、二次性徴や骨年齢の評価も必要である。

b) 造血幹細胞移植 (HSCT)

白血病や悪性リンパ腫などに対して造血幹細胞移植 (HSCT) が行われている。HSCT 前後で男女とも有意に身長 SD が低下することが報告されている³⁾。前処置として TBI 群、thoraco-abdominal irradiation (TAI)、非照射群に分けると、TBI 群が身長 SD の低下が大きい傾向にある。また移植年齢を 10 歳以下と 11 歳以上で分けると、10 歳以下の群が 11 歳以降の群に比べて有意に身長

SD の低下を認めたと報告している³⁾。TBI の有無や移植年齢が身長 SD 低下に関与しているようである。さらに、思春期前に移植を行い経過中に 2 回以上インスリン負荷試験を行った 71 名の検討では、施行した負荷試験で全て GH 分泌正常であった症例は 58 名、一度でも GH の反応が低下していた症例は 13 名であった。この 13 名のうち、常に GH 分泌不全を認めた症例は 2 例のみであった。このうち IGF-1 低値であったのは 1 名のみであり、この 1 例は移植前後で身長 SD は $-0.85SD$ 低下した。上記の 2 例を除いた 11 名のうち IGF-1 が低値であったのは 2 名で身長 SD は $-1.07, -1.76SD$ 低下した³⁾。移植を行った 71 名中 GH 分泌不全は 1~3 名程度で決して頻度は多くない。移植後の身長 SD 低下のほとんどは単純な GH 分泌不全では説明できない。標的になる骨・軟骨側の感受性が低下する可能性があると考えられる。TBI が全身の骨に与える影響は今のところ予想できない。

c) 脊髄照射

Brownstein ら⁴⁾ は、1970~1986 年の期間に 21 歳未満で診断された CCS のうち 5 年以上生存し、GH 治療を行った 183 名 (男 120 名、女 63 名) を対象として最終身長を検討した。疾患の内訳は急性リンパ性白血病 (ALL) 64 名、中枢神経系腫瘍 90 名、その他であった。診断時の年齢は、平均 4.6 歳 (0~13.9 歳) である。成人身長の前後良好因子としては、GH 治療開始時の骨年齢が低い、GH 分泌不全以外に他の内分泌疾患がない、GH 投与量が多い (0.35mg/kg/w が上限)、男児、脊椎照射なしであった。ALL、中枢神経系腫瘍ともに脊髄照射の有無で身長 SDS を比較すると脊髄照射群は 1SD 以上低下していた。脊髄照射は明らかに、成長低下をきたすと考えられる。

d) 化学療法

化学療法と身長に関する論文では、化学療法単独では身長へ与える影響は少ないと考えられている。アメリカ CCS study からの多数例の報告⁵⁾では、1970~1986 年に診断された CCS で最終身長に達した 2,434 人を対象とし、同胞 3,009 人を control として検討している。その結果化学療法の

みでも同胞に比べて有意に身長が低くなり、また成人低身長の risk は同胞に比べて、相対危険度で 3.4 (95%信頼区間 1.9~6.0) としている。しかし実際の最終身長は同胞と 1.5cm 程度しか変わらず、臨床的に問題ならないと考えられる。また低身長の最も高い危険因子は、低年齢での頭蓋内照射+脊髄照射であり、最終身長は同胞と比べて 10~12cm 程度低い結果であった。以上より、化学療法単独では低身長になる risk は低い、同胞に比べればわずかに低身長になるようである。

低身長の要因のまとめ

- (1) 頭蓋内照射 (18Gy 以上) を受けた児は、GH 含めた下垂体機能低下症に注意が必要。また思春期早発症があると GH 分泌不全による成長率低下が mask されることがあり注意が必要。(特に低年齢、女児の risk が高いようである。)
- (2) TBI は、低身長の risk がある。しかしその要因として GH 分泌不全は多くなく、IGF-1 などに対する骨の感受性の低下や長期のステロイド使用、慢性ストレスなどと思われる。
- (3) 脊髄照射は、低身長の risk がある。(1SD 程度)
- (4) TBI を行っていない骨髄移植は、低身長の risk は高くないが、やはり長期のステロイド使用、慢性ストレスなどにより治療前よりは身長 SD は低下することが多い。
- (5) 化学療法単独では低身長になる risk は低い、同胞に比べればわずかに最終身長は低くなる。

e) 低身長に対する対策

治療しうる低身長を早期にみつけ、適切な治療を行うことが必要である。そのために 1. 成長曲線の作成、2. 思春期 stage の確認、3. 可能な限り、頭蓋内照射や脊髄照射を避ける。まず身長に関しては 1 点での評価ではなく、縦断的な推移が大事でありそのために成長曲線が必須である。たとえ身長が低くなくとも成長率低下があれば、精査が必要である。成長率低下を認めた際には、GH 分泌不全の有無、甲状腺ホルモンの確認が必要である。もし異常があれば、積極的に成長ホルモン補充

(皮下注射), 甲状腺ホルモン内服を行う。また早期思春期発来(低身長思春期発来も含む)があれば, LHRH アナログによる性腺機能抑制を考慮する。しかし多くの低身長は, ホルモン分泌低下がなく, 骨や軟骨の感受性の低下が原因と考えられ, そのような症例に対する治療は現在のところない。補充ではなく, 薬理量の GH 治療は効果あるかもしれないが, 2次がん発生の問題も解決していないため使用は慎重にすべきである。

f) GH 治療とがん再発, 二次がん発生について

Sklar らはアメリカ CCS study からの報告で GH 治療を行った CCS 361 人を対象として検討している⁶⁾。その結果 GH 治療開始後, 6 例が初回再発を認めたが GH 非投与群に対する相対危険度は 0.83 であり, GH 治療は再発とは関係ないとしている。一方二次がん発症は GH 治療群で 15 例に認め, GH 非投与群に対して相対危険度 3.21 (95%信頼区間 1.88 ~ 5.46) であり, GH 投与群で二次がん発症が多いと報告している。また死亡に関しては, GH 投与群で 23 例死亡, 相対危険度は 1.21 であり有意差なしとしている。しかし, その後 32 ヶ月の観察期間を追加し, 再検討した結果, 二次がん発症の相対危険度は 2.15 倍に減少したことが報告された⁷⁾。GH 治療群での二次がん発生は 20 例で, 全例が固形腫瘍で髄膜腫が 9 例であった。髄膜腫は, GH 治療とは無関係に頭部照射後に発症する危険性がある。また髄膜腫は無症状の期間が長く, GH 治療群では積極的に頭部 MRI, CT を施行しているため早期にみつかった可能性がある。GH 治療による二次がん発生の risk はまだ未解決の問題である。生理的な GH 補充療法は基本的には問題ないと思われるが, 1 日 1 回の成長ホルモン補充は生理的な GH 分泌パターンとは異なる。GH 治療中は, IGF-1 値が基準値の +2SD 値を越えないように GH 量を調整した方がいいだろう。

2. 代謝異常症候群について

CCS にみられる代謝異常として肥満, 耐糖能異常, 脂質代謝異常症(特に高中性脂肪(triglyceride, TG)血症), 高インスリン血症, メタボリ

ック症候群(metabolic syndrome, MS)などがあげられる。

a) 肥満と CCS

小児がん特に白血病の治療後に肥満をきたすことが多く, 特に女兒に著明であることが知られている。また頭部照射歴(>20Gy)の既往のあるものはリスクが高い。脳腫瘍では頭蓋咽頭腫の治療後に肥満を認めることが多く, しばしば GH 分泌不全がありながら成長率が保たれる growth without GH を伴うこと報告されている⁸⁾⁹⁾。脳腫瘍生存者の肥満への危険因子として Lustig らは, 視床下部障害が主因であり, 若年齢ほど肥満になりやすく, 加齢とともに肥満が増加すると報告している⁸⁾。また Garmey らは CCS study で, 成人になった小児 ALL 生存者の BMI の年次変化を検討している¹⁰⁾。10 歳未満で頭蓋内照射を行った CCS 患者(特に女性)は体重増加に注意が必要であるとしている。また化学療法のみでは, 同胞と差がなかった。原疾患に関わらず, 低年齢の頭蓋内照射は小児期だけでなく, 成人期においても肥満の high risk であるといえる。肥満の要因としては, 視床下部腹内側核(Ventromedial Hypothalamic Nucleus, VMH)に対する障害, ステロイド治療による影響, GH 分泌不全による影響などが報告されている。頭蓋内への照射で視床下部の満腹・摂食中枢が障害されると, 食事摂取量の増加とともに交感神経系の低下を反映して基礎代謝が低下し, 肥満をきたすと考えられている⁸⁾。

b) HSCT と metabolic syndrome

HSCT 後の晩期障害として, インスリン抵抗性や耐糖能異常, 高 TG 血症発症のリスクが高まることが報告された¹¹⁾。移植後の CCS 23 人(平均年齢 20 歳, 移植後 3 ~ 18 年経過)を対象として, 高インスリン血症を 50%に耐糖能異常または 2 型糖尿病を 43%に認めている。高インスリン血症の頻度は, 移植後の期間が長い程多く, また腹部脂肪増加(必ずしも肥満なし)と関連していた。成人例の報告¹²⁾では, 85 人の HSCT 患者(移植後 9 年, 年齢 46 歳: 26 ~ 63 歳, TBI 66%に施行)のうち 34%に MS を認め, これは健常コントロールの 2.3 倍高い。また MS と関連があっ

たものは、高インスリン血症、高レプチン血症、低アディポネクチン血症、性腺機能低下であり、多変量解析の結果レプチンが独立した因子であると報告している。今のところ、HSCT後に発症するMSの機序は明確になっていないが、原疾患、放射線療法、化学療法などによりレプチン抵抗性をきたすことも発症の一因である考えられる。

c) HSCTと部分型脂肪萎縮症

HSCT後に、強皮症様の慢性GVHDを併発し、部分的な脂肪萎縮症に伴う著明なインスリン抵抗性の2型糖尿病、高TG血症、脂肪肝、低アディポネクチン血症を認めた23歳の女性が報告された¹³⁾。同様の3症例が2008年の第42回日本小児内分泌学会でも報告されており、注目すべき病態かもしれない。肥満、内臓脂肪蓄積とは別の機序で代謝異常症を認める可能性がある。慢性GVHDやTBIの影響による、部分的な脂肪萎縮や筋萎縮がインスリン抵抗性に関与している可能性がある。

ま と め

CCS患者のQOL向上のためにも、内分泌的な管理は重要である。そのために我々小児内分泌科医も血液腫瘍専門医と協力し、内分泌異常の早期発見、対処が必要である。近年小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)内に晩期障害委員会が発足し、さらに小児内分泌学会にもCCS委員会が設立され、日本でのガイドラインの作成を目指している。(2012年3月に小児がん経験者(CCS)のための内分泌フォローアップガイドが作成された。<http://jspe.umin.jp/>)治療早期から内分泌専門医が関わり、成長曲線の作成、定期的内分泌検査を行うことが必要である。また晩期障害を見据えた治療法の確立も重要である。脳腫瘍に対する照射量の減量や化学療法の併用法の確立、白血病の中枢神経浸潤予防のための照射中止、低毒性薬剤の開発などが期待される。内分泌障害は、多くのCCS患者に関係する問題である。また治療後経時的(年単位)に異常をきたす可能性がある。今後さらにCCSの患者は増加することが予想さ

れており、晩期障害としての内分泌異常の定期的な経過観察が重要になってくるであろう。

参 考 文 献

- 1) Darzy KH and Shalet SM: Hypopituitarism after cranial irradiation. *J Endocrinol Invest* 28: 78 - 87, 2005.
- 2) Little MD, Shalet SM, Beardwell CG, Ahmed SR, Applegate G and Sutton ML: Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. *Q J Med.* 70: 145 - 160, 1989.
- 3) Shinagawa T, Tomita Y, Ishiguro H, Matsumoto M, Shimizu T, Yasuda Y, Hattori K, Kubota C, Yabe H, Yabe M, Kato S and Shinohara O: Final height and growth hormone secretion after bone marrow transplantation in children. *Endocr J.* 48: 133 - 138, 2001.
- 4) Brownstein CM, Mertens AC, Mitby PA, Stovall M, Qin J, Heller G, Robison LL and Sklar CA: Factors that affect final height and change in height standard deviation scores in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab.* 89: 4422 - 4427, 2004.
- 5) Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, Whitton JA, Stovall M, Robison LL and Sklar CA: Decreased adult height in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Pediatr.* 150: 370 - 375, 2007.
- 6) Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Occhiogrosso G, Qin J, Heller G, Yasui Y and Robison LL: Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 87: 3136 - 3141, 2002.
- 7) Ergun - Longmire B, Mertens AC, Mitby P, Qin J, Heller G, Shi W, Yasui Y, Robison LL and Sklar CA: Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 3494 - 3498, 2006.
- 8) Lustig RH, Post SR, Srivannaboon K, Rose SR,

- Danish RK, Burghen GA, Xiong X, Wu S and Merchant TE: Risk factors for the development of obesity in children surviving brain tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 88: 611 - 616, 2003.
- 9) 長崎啓祐, 菊池 透: 小児期 Growth without GH 症例に対する成長ホルモン補充療法の代謝異常改善効果の検討. *成長科学協会 研究年報* 31: 151 - 156, 2008.
- 10) Garmey EG, Liu Q, Sklar CA, Meacham LR, Mertens AC, Stovall MA, Yasui Y, Robison LL and Oeffinger KC: Longitudinal changes in obesity and body mass index among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 26: 4639 - 4645, 2008.
- 11) Taskinen M, Saarinen - Pihkala UM, Hovi L and Lipsanen - Nyman M: Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone - marrow transplantation in childhood. *Lancet.* 356: 993 - 997, 2000.
- 12) Annaloro C, Usardi P, Airaghi L, Giunta V, Forti S, Orsatti A, Baldini M, Delle Volpe A and Lambertenghi Deliliers G: Prevalence of metabolic syndrome in long - term survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008 41: 797 - 804, 2008.
- 13) Rooney DP and Ryan MF: Diabetes with partial lipodystrophy following sclerodermatous chronic graft vs. host disease. *Diabet Med.* 23: 436 - 440, 2006.
-